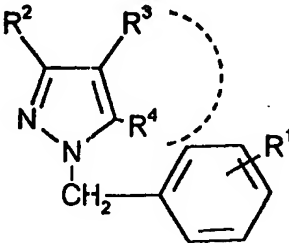




**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/415, C07D 405/04, 409/04</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/16223</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>23. April 1998 (23.04.98)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/05381</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>1. Oktober 1997 (01.10.97)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>196 42 255.8      14. Oktober 1996 (14.10.96)      DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ROBYR, Chantal [CH/DE]; Bismarckstrasse 23, D-45470 Mülheim (DE). STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, D-42113 Wuppertal (DE). NIEWÖHNER, Ulrich [DE/DE]; Gartenstrasse 3, D-42929 Wermelskirchen (DE). JAETSCH, Thomas [DE/DE]; Eintrachtstrasse 105, D-50668 Köln (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Schlinghofener Strasse 36, D-51519 Odenthal (DE). KAST, Raimund [DE/DE]; Badische Strasse 7, D-42389 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschensudberger Strasse</b></p>	<p><b>13, D-42349 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Bismarckstrasse 85, D-42115 Wuppertal (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</b></p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: <b>USE OF CONDENSATED (HETARYL-SUBSTITUTED) 1-BENZYL-3-PYRAZOL DERIVATES FOR TREATING SPECIAL DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR AND THE CENTRAL NERVOUS SYSTEMS</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>VERWENDUNG VON 1-BENZYL-3-(SUBSTITUIERTES-HETARYL)-KONDENSIERTEN PYRAZOL-DERIVATEN ZUR BELANDLUNG VON SPEZIELLEN ERKRANKUNGEN DES HERZ-KREISLAUFSYSTEMS UND DES ZENTRALNERVENSYSTEMS</b></p>		
 <p style="text-align: right; margin-right: 50px;">(I)</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to the new application of condensed (hetaryl-substituted) 1-benzyl-3-pyrazol derivatives of general formula (I), where R<sup>1</sup> to R<sup>4</sup> have the meanings given in the description, as drug products and new active substances, and more particularly to their use as vasodilators, possibly combined with organic nitrates and NO donors, possibly combined with compounds which inhibit the degradation of cGMP.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegenden Erfindung betrifft die neue Verwendung von teilweise bekannten 1-Benzyl-3-(substituierten-hetaryl)-kondensierten Pyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, als Arzneimittel, neue Wirkstoffe, insbesondere ihre Verwendung als Vasodilatoren, gegebenenfalls in Kombination mit organischen Nitraten und NO-Donoren, und gegebenenfalls in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cGMP inhibieren.</p>		

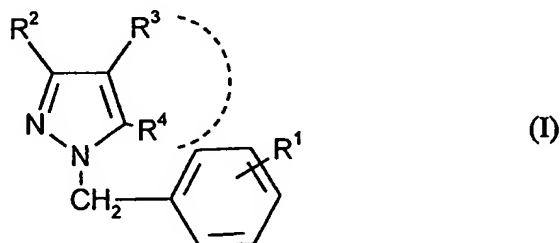
# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kingisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

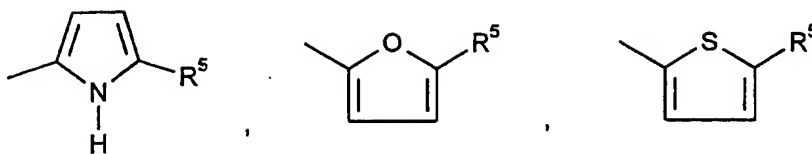
VERWENDUNG VON 1-BENZYL-3-(SUBSTITUIERTES-HETARYL)-KONDENSIERTEN  
 PYRAZOL-DERIVATEN ZUR BELANDLUNG VON SPEZIELLEN ERKRANKUNGEN DES  
 HERZ-KREISLAUFSYSTEMS UND DES ZENTRALNERVENSYSTEMS

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwendung von teilweise bekannten 1-Benzyl-3-(substituierten-hetaryl)-kondensierten Pyrazol-Derivaten als Arzneimittel, neue Wirkstoffe, insbesondere ihre Verwendung als Vasodilatoren, gegebenenfalls in Kombination mit organischen Nitraten und NO-Donoren und gegebenenfalls in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cGMP inhibieren.
- 10 Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-(substituierte hetaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate die stimulierte Thrombozytenaggregation in vitro inhibieren (vgl. EP-667 345 A1; C.-C. Wu et al., Br. J. Pharmacol. 1995; 116: 1973 - 1978; F.-N. Ko et al., Blood 1994; 84: 4226 - 4233; S.-U. Yu et al., Blood 1996, 87: 3758 - 3767).
- 15 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß 1-Benzyl-3-(substituierte hetaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I),

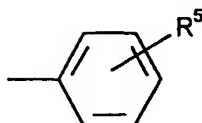


in welcher

- 20  $R^1$  für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy steht,
- $R^2$  für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

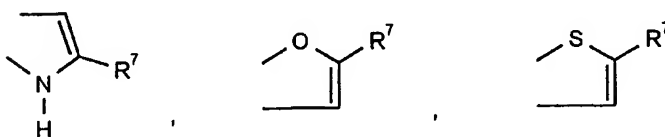
5

$R^5$  Wasserstoff, Halogen, Carboxyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy-carbonyl oder einen Rest der Formel  $-CH_2-OR^6$  bedeutet,

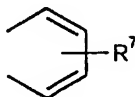
worin

$R^6$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl bedeutet,

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam einen Rest der Formel



oder



10

bilden,

worin

$R^7$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy bedeutet,

und deren isomere Formen und Salze,

neben ihren schwachen antiaggregatorischen Eigenschaften eine ausgeprägte vasodilatatorische Wirkung, insbesondere eine Blutdrucksenkung zeigen. Sie sind somit geeignet zur Behandlung von speziellen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, insbesondere zur Behandlung verschiedener Formen der Angina pectoris, des Myokardinfarktes, der Herzinsuffizienz, der Arteriosklerose, Stroke und der Hypertonie.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall-oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, wenn sie eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl.

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy.

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bei-

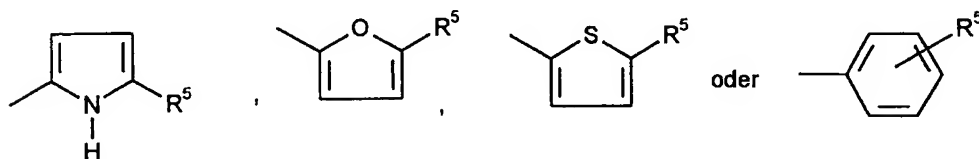
spielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl und Isopropoxycarbonyl.

Bevorzugt verwendet werden erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5 in welcher

$R^1$  für Wasserstoff, Fluor, Chlor,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy steht,

$R^2$  für einen Rest der Formel



steht,

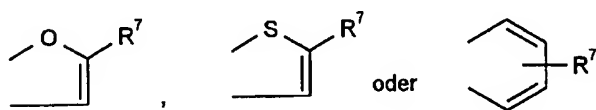
10 worin

$R^5$  Wasserstoff, Chlor, Carboxyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxycarbonyl oder einen Rest der Formel  $-CH_2-OR^6$  bedeutet,

worin

$R^6$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

15  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

worin

$R^7$  Wasserstoff, Fluor, Chlor,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy bedeutet,

und deren isomere Formen und Salze,

zur Behandlung von speziellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

5 Besonders bevorzugt verwendet werden erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

$R^1$  für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methoxy steht,

$R^2$  für einen Rest der Formel



10 steht,

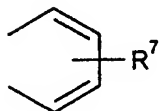
worin

$R^5$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder einen Rest der Formel  $-CH_2-OR^6$  bedeutet,

worin

15  $R^6$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl oder Methoxy bedeutet,

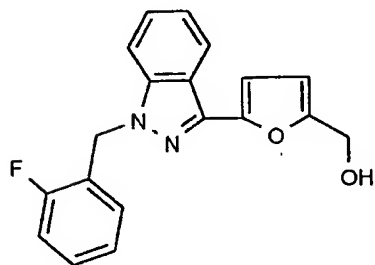
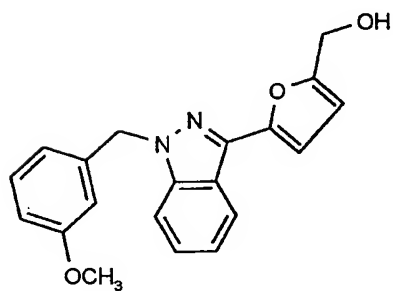
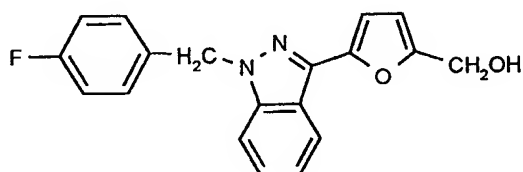
und deren isomere Formen und Salze,

zur Behandlung von speziellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

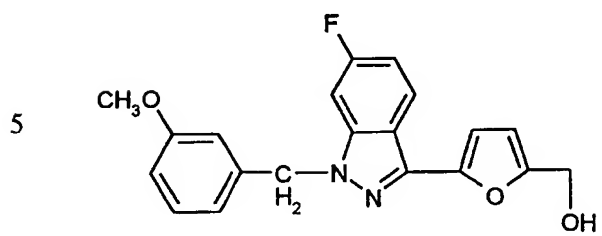
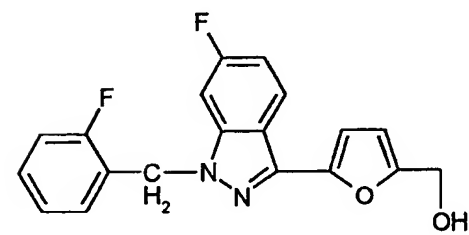
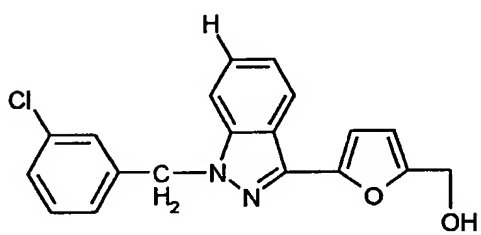
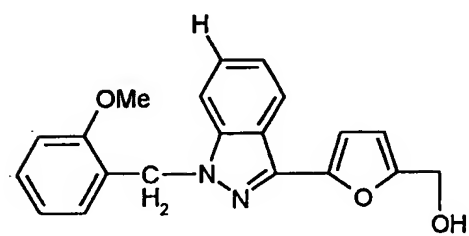
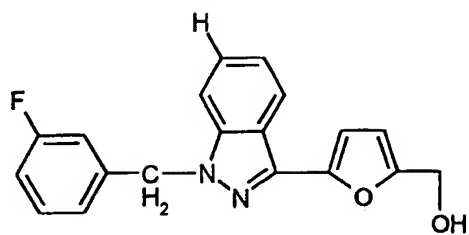
Die Erfindung betrifft außerdem neue Stoffe, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind:

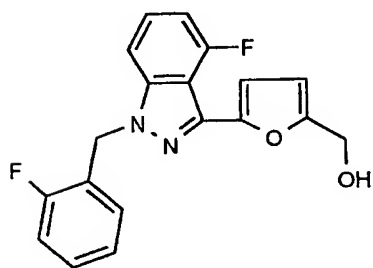
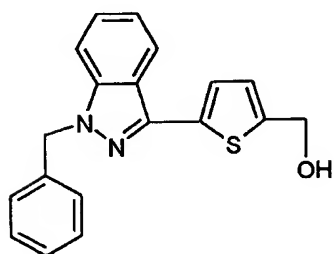
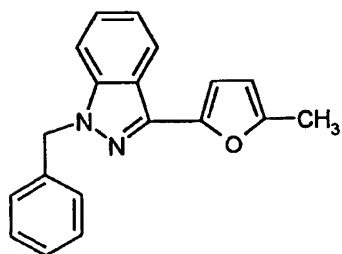
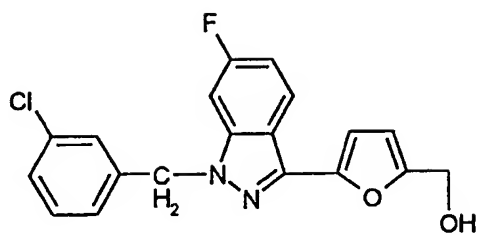
5

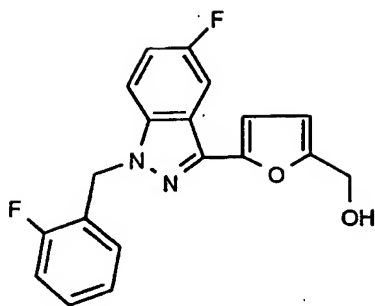
**Tabelle:**











Die bekannten und neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können nach üblichen Methoden, z.B. gemäß EP-667 345 A1, hergestellt werden.

- 5     Darüber hinaus umfaßt die Erfindung vorzugsweise auch die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und der neuen Stoffe mit organischen Nitraten und NO-Donoren.

- Organische Nitrate und NO-Donoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid (SNP), Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1 und ähnliche Stoffe.
- 10

- Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphordiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TIPS 11 S. 150-155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.
- 15

- Die erfindungsgemäß zu verwendenden neuen und bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie induzieren z.B. eine Gefäßrelaxation und führen zu einer Blutdrucksenkung und Steigerung des koronaren Blutflusses.
- 20

Sie sind somit geeignet zur Verwendung bei der Behandlung von speziellen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wie beispielsweise der verschiedenen

Formen der Angina pectoris, des Myokardinfarktes, der Herzinsuffizienz, der Arteriosklerose, Stroke und der Hypertonie.

- 5 Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vor-
- kontrahierten Kaninchenaortenringen bestimmt. Die blutdrucksenkende Wirkung wurde an narkotisierten Ratten untersucht.

#### Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

- 10 Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert. Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das
- 15 Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen und in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP, 1  $\mu$ M) inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1  $\mu$ M) zu den Zellen pipettiert. Nach Ende der 10-minütigen Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und die Zellen 16 Stunden lang bei -20°C lysiert.
- 20 Anschließend wurde das intrazelluläre cGMP radioimmunologisch bestimmt.

**Tabelle A**

Bsp.-Nr.	% cGMP-Steigerung (NOSYNTH)
1	> 1000
2	72
3	250
4	413
7	734
8	28
10	238
11	14
14 (YC-1) EP 667 345 A1	> 906

**Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro**

1,5 mm breite Ringe einer isolierten Kaninchen-Aorta werden einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Die Kontraktionskraft wird verstärkt und digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt.

Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren ( $IC_{50}$ ). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl.

Tabelle B

Bsp.-Nr.	Aorta IC 50 ( $\mu$ M)
1	4.1
3	16
4	9,2
14 (YC-1) EP 667 345 A	10

5

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

10 Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Suspension in Tyloselösung mittels Schlundsonde in verschiedenen Dosen oral verabreicht.

Tabelle C

15

Bsp.-Nr.	Dosis	max. Blutdrucksenkung	Zeit
1	10 mg/kg 30 mg/kg	-14 mm Hg -18 mm Hg	60 min 60 min
14 (YC-1) EP 667 345 A1	10 mg/kg 30 mg/kg	-10 mm Hg -18 mm Hg	60 min 60 min

20

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie

Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

- 5 Weiterhin eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

- 10 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

- 15 Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

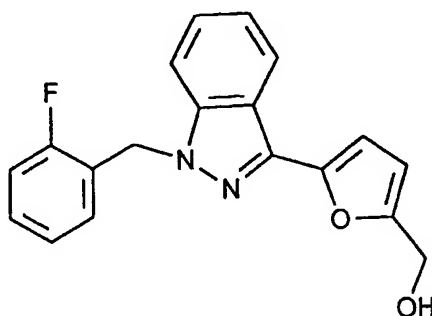
- 20 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- 25 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

### Herstellungsbeispiele

#### Beispiel 1

##### 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol



- 5 Man suspendiert 0.8 g (2.5 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-formyl-2-furanyl)-indazol in 40 ml Propanol und gibt bei 0°C langsam 0.8 g NaBH<sub>4</sub> hinzu. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur gibt man die klare Lösung in Wasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, verdampft im Vakuum und chromatographiert den Rückstand auf Kieselgel mit Toluol(T)/Essigester(E)-
- 10 Gemischen als Eluens.

Man erhält 620 mg (77% d. Th.) Kristalle.

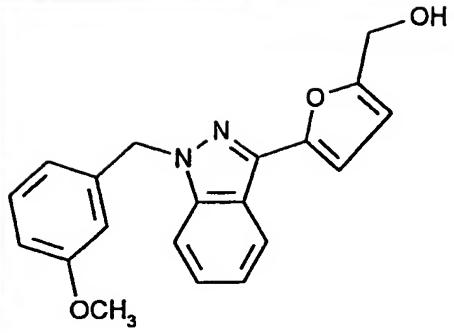
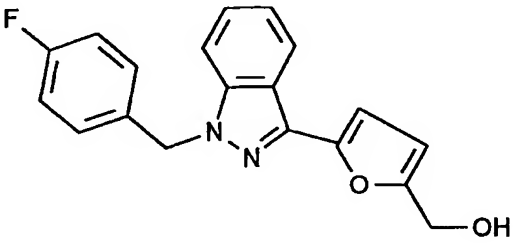
Smp. (Schmelzpunkt): 83°C

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 2:1): 0.50

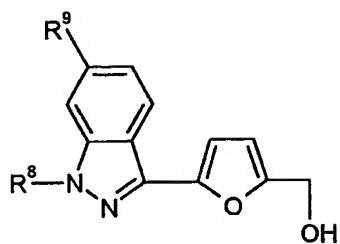
Analog wurden die Beispiele in den Tabellen 1, 2 und 3 hergestellt:



Tabelle 1

Bsp.-Nr.	Struktur	Smp. <sup>1)</sup> °C
2		95
3		82

5 <sup>1)</sup> Schmelzpunkt

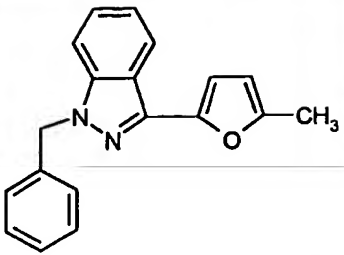
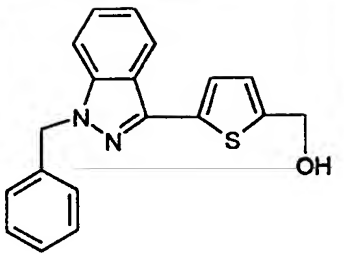
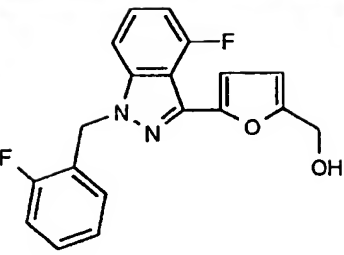
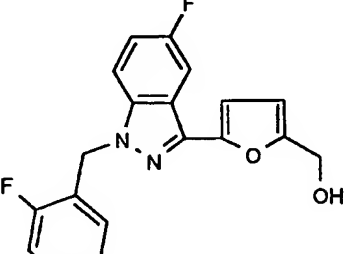
Tabelle 2

5

Bsp.- Nr.	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	Ausbeute (% d.Th.) Smp. °C	R <sub>f</sub>
4		H	43 112	0.50 (T:EE = 1:1)
5		H	50 109	
6		H	6	
7		F	65	
8		F	40 95	
9		F	9	

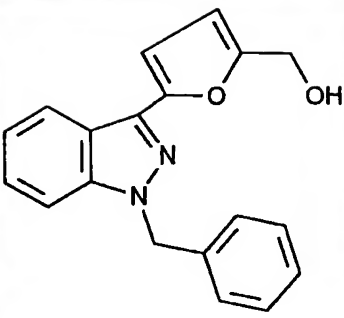
10

**Tabelle 3**

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute % d.Th. Smp. °C	R <sub>f</sub>
10		92 63	0,40 (H:EE 3:1)
11			
12		89 136	0,33 (H:EE 1:1)
13		83 141	0,44 (H:EE 1:1)

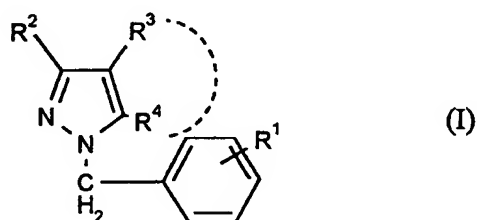
(H = Hexan)

**Tabelle 3 (Fortsetzung)**

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute % d.Th. Smp. °C	R <sub>f</sub>
14	 YC-1 (EP 667345A1)	112	

**Patentansprüche**

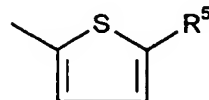
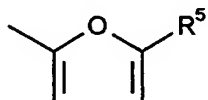
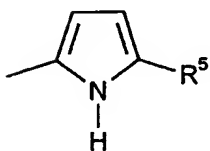
1. Verwendung von 1-Benzyl-3-(substituierten hetaryl)-kondensierten Pyrazol-derivaten der allgemeinen Formel (I)



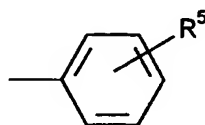
5 in welcher

$R^1$  für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy steht,

$R^2$  für einen Rest der Formel



oder



10 steht,

worin

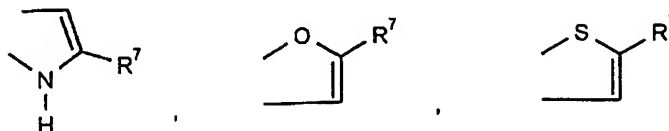
$R^5$  Wasserstoff, Halogen, Carboxyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxycarbonyl oder einen Rest der Formel  $-CH_2-OR^6$  bedeutet,

worin

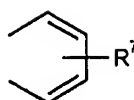
15

$R^6$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl bedeutet,

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam einen Rest der Formel



oder



bilden,

worin

- 5                     $R^7$     Wasserstoff, Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy bedeutet,

und deren isomere Formen und Salze,

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von speziellen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems.

- 10            2.    Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung der Hypertonie.
3.    Arzneimittel enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten und NO-Donoren.
- 15            4.    Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten und NO-Donoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen.
5.    Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cGMP
- 20

inhibieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen.

6. Neue Verbindungen aus der Gruppe
  - 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
  - 1-(4-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
  - 3-(5-Hydroxymethylfuran-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-indazol,
  - 1-(3-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
  - 3-(5-Hydroxymethylfuran-2-yl)-1-(2-methoxybenzyl)-indazol,
  - 1-(3-Chlorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
  - 6-Fluor-1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)indazol,
  - 6-Fluor-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-indazol,
  - 1-(3-Chlorbenzyl)-6-Fluor-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
  - 1-Benzyl-3-(5-methylfuran-2-yl)-indazol,
  - 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethylthien-2-yl)-indazol,
  - 4-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol und
  - 5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol.
7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 6.
8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie im Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.
9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von cerebralen Infarkten.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(n<sup>o</sup>) International Application No

PCT/EP 97/05381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/415 C07D405/04 C07D409/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S.-M. YU ET AL.: "Inhibition of Platelet Function by A02131-1, a Novel Inhibitor of cGMP-Specific Phosphodiesterase, In Vitro and In Vivo" BLOOD, vol. 87, no. 9, 1 May 1996, pages 3758-3767, XP002056082 cited in the application see the whole document; in particular: page 3758, column 2, fourthlast line - page 3759, 1. paragraph --- -/--	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 1998

Date of mailing of the international search report

11/03/1998

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05381

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C.-C. WU ET AL.: "YC-1 inhibited human platelet aggregation through NO-independent activation of soluble guanylate cyclase" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY , vol. 116, no. 3, 1995, pages 1973-1978, XP002056083 cited in the application see the whole document; in particular page 1976, first column, last paragraph - second column, first paragraph -----	1,5
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16 August 1995 cited in the application see the whole document -----	1
A	EP 0 470 039 A (H LUNDBECK A/S) 5 February 1992 see the whole document -----	8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05381

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0667345 A	16-08-95	JP 7224057 A US 5574168 A	22-08-95 12-11-96
EP 470039 A	05-02-92	AT 115128 T AU 646679 B AU 8141191 A CA 2048027 A DE 69105659 D DE 69105659 T ES 2064974 T FI 99111 B HK 51495 A IE 65673 B IL 98829 A JP 4368367 A NO 178192 B NZ 238956 A PT 98483 B SG 19995 G US 5393761 A	15-12-94 03-03-94 06-02-92 31-01-92 19-01-95 27-04-95 01-02-95 30-06-97 13-04-95 15-11-95 18-06-96 21-12-92 30-10-95 23-12-93 30-09-97 18-08-95 28-02-95

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05381

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K31/415 C07D405/04 C07D409/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	S.-M. YU ET AL.: "Inhibition of Platelet Function by A02131-1, a Novel Inhibitor of cGMP-Specific Phosphodiesterase, In Vitro and In Vivo" BLOOD, Bd. 87, Nr. 9, 1. Mai 1996, Seiten 3758-3767, XP002056082 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument; im besonderen: Seite 3758, Spalte 2, viertletzte Zeile - Seite 3759, 1. Absatz --- -/--	1,2

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Februar 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/03/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fink, D

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05381

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	C.-C. WU ET AL.: "YC-1 inhibited human platelet aggregation through NO-independent activation of soluble guanylate cyclase" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY , Bd. 116, Nr. 3, 1995, Seiten 1973-1978, XP002056083 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument; im besonderen die Seite 1976, erste Spalte, letzter Absatz - zweite Spalte, erster Absatz ----	1,5
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16.August 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----	1
A	EP 0 470 039 A (H LUNDBECK A/S) 5.Februar 1992 siehe das ganze Dokument -----	8

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05381

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0667345 A	16-08-95	JP 7224057 A	22-08-95
		US 5574168 A	12-11-96
EP 470039 A	05-02-92	AT 115128 T	15-12-94
		AU 646679 B	03-03-94
		AU 8141191 A	06-02-92
		CA 2048027 A	31-01-92
		DE 69105659 D	19-01-95
		DE 69105659 T	27-04-95
		ES 2064974 T	01-02-95
		FI 99111 B	30-06-97
		HK 51495 A	13-04-95
		IE 65673 B	15-11-95
		IL 98829 A	18-06-96
		JP 4368367 A	21-12-92
		NO 178192 B	30-10-95
		NZ 238956 A	23-12-93
		PT 98483 B	30-09-97
		SG 19995 G	18-08-95
		US 5393761 A	28-02-95

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**